



## Effect of Increased Doses of Zinc and Copper on the Activity of Liver Monooxygenase System in Chronic Experimental Carbon Disulfide Intoxication

Pentieva, K. (1990). Effect of Increased Doses of Zinc and Copper on the Activity of Liver Monooxygenase System in Chronic Experimental Carbon Disulfide Intoxication. *Khigiena i Zdraveopazvane*, 33(4), 80-85.

[Link to publication record in Ulster University Research Portal](#)

**Published in:**  
Khigiena i Zdraveopazvane

**Publication Status:**  
Published (in print/issue): 12/08/1990

**Document Version**  
Publisher's PDF, also known as Version of record

**General rights**  
Copyright for the publications made accessible via Ulster University's Research Portal is retained by the author(s) and / or other copyright owners and it is a condition of accessing these publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

**Take down policy**  
The Research Portal is Ulster University's institutional repository that provides access to Ulster's research outputs. Every effort has been made to ensure that content in the Research Portal does not infringe any person's rights, or applicable UK laws. If you discover content in the Research Portal that you believe breaches copyright or violates any law, please contact [pure-support@ulster.ac.uk](mailto:pure-support@ulster.ac.uk).

дерева, с настъплением напъжения и утомления при игра с мозайками из картин, с листовками. Даны гигиенически рекомендации производителю.

S. Uzunova, T. Mineva — *Health-Hygienic Studies under Natural Conditions of Wooden and Cardboard Construction Toys for Children up to the Age of Seven*

**Summary.** Studies have been carried out (physiological and inquiry) during plays under natural conditions of 43 children, aged from 2.5 to 7 with 8 kinds of construction toys made of wood and cardboard with an attestation for each kind. The indices for physical development of the children have been studied. The change in attention has dynamically been followed up as well as the engagement of analyzers and muscle groups, fatigue advancing, construction thought, moisture of the palms before and after the play. The children have been inquired. Hygienic discrepancies have been established on the base of the studies, that are associated with the existence of toys and details with a greater mass and size (some of the wooden toys), advancing of strain and fatigue while playing with picture mosaics, with the leaflets. Hygienic recommendations are proposed to the producers.

Хигиена и здравеопазване — XXXIII, 1990, № 4  
Higiena i zdraveopazvane — XXXIII, 1990, No. 4

Постъпила — юли 1989  
Received — July 1989

## ХИГИЕНА НА ХРАНЕНЕТО

### ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ПОВИШЕНИ ДОЗИ ЦИНК И МЕД ВЪРХУ АКТИВНОСТТА НА ЧЕРНОДРОБНАТА МОНООКСИГЕНАЗНА СИСТЕМА ПРИ ХРОНИЧНА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА СЕРОВЪГЛЕРОДНА ИНТОКСИКАЦИЯ

К. Пентиева

МА — София, Научен институт по гастроентерология и хранене,  
директор проф. Хр. Браилски

При хронична интоксикация със серовъглерод ( $CS_2$ ) са доказани както потискане на активността на чернодробната монооксигеназна система (ЧМС), изразено чрез количеството на цитохромите P-450 и  $b_5$ , така и дефицит на микроелементите цинк и мед поради хелатиращия ефект на метаболитите на  $CS_2$ . Експериментално върху опитни животни — 170 мъжки бели плъха от порода Wistar, е направен опит чрез подаване на повишени количества цинк и мед да се повлияе активността на ЧМС при хронично затравяне със  $CS_2$ . Получените резултати показват, че нито самостоятелното прилагане на повишени дози цинк и мед, нито комбинираното им въвеждане в организма на подопитните животни са в състояние да променят намалената концентрация на цитохромите P-450 и  $b_5$  в микрозомална фракция от черен дроб при групите, затравяни със серовъглерод, в сравнение с контролата.

Серовъглеродът ( $CS_2$ ) е агент с подчертано токсично действие върху централната и периферната нервна система, черния дроб и сърдечносъдовата система. Предполага се, че в основата на посочените увреждания при хронична серовъглеродна интоксикация е изчерпването на някои метални йони, предимно цинк и мед, от биологично активните им центрове в организма вследствие хелатиращия ефект на метаболитите на  $CS_2$ -дитиокарбамати, тритиокарбамати, ксантогенати и тиазolidон (2, 6, 8).

Чернодробната монооксигеназна система (ЧМС) е ензимен комплекс с широка субстратна специфичност, който метаболизира както ксенобиотици, така и много ендогенни продукти (холестерол, катехоламин, стероидни хормони и др.). Серовъглеродът претърпява метаболитни промени в организма предимно чрез ЧМС, като новополучените продукти я инхибират (17). От друга страна, някои автори поддържат становището, че промените в активността на ЧМС могат да се свържат с нарушение в баланса на някои микроелементи (цинк, мед, желязо, манган и др.) в черния дроб (15).

Целта на настоящата работа е да проследи при експериментални условия ефектът от компенсиране на дефицита на микроелементите цинк и мед в организма на бели плъхове при хронична серовъглеродна интоксикация върху активността на ЧМС, оценено по концентрацията на нейните компоненти — цитохромите P-450 и  $b_5$ .

### Постановка и методика на работа

За изясняване на поставената цел беше проведен експеримент със 170 мъжки бели плъха от порода Wistar с начална телесна маса  $127 \pm 3,2$  g. Животните бяха разделени на три серии в зависимост от продължителността на затравянето със серовъглерод — 15-, 30- и 90-дневно третиране. Всяка серия животни беше разпределена в следните осем групи:

I — контрола — стандартна диета;

II — стандартна диета и експониране със серовъглерод;

III — диета, обогатена с цинк в доза 12,4 mg/kg т. м.;

IV — диета, обогатена с мед в доза 4,5 mg/kg т. м.;

V — диета, обогатена с цинк (12,4 mg/kg т. м.) и мед (4,5 mg/kg т. м.);

VI — диета, обогатена с цинк (12,4 mg/kg т. м.), и експониране със серовъглерод;

VII — диета, обогатена с мед (4,5 mg/kg т. м.), и експониране със серовъглерод;

VIII — диета, обогатена с цинк (12,4 mg/kg т. м.) и мед (4,5 mg/kg т. м.), и експониране със серовъглерод.

Избраната концентрация за експониране със серовъглерод на опитните животни — 50 mg/m<sup>3</sup> въздух, се обуславя от съществуващите средни концентрации за този токсичен агент при производството на изкуствени влакна в СХК „Свилоза“ — Свищов, установени от НИХПЗ, и е пет пъти по-висока от пределно допустимата за нашата страна (ПДК — 10 mg/m<sup>3</sup> въздух). Животните бяха експонирани със серовъглерод в инхалаторни камери 6 h дневно пет пъти в седмицата. За сравнение контролите също бяха поставяни в инхалаторни камери, като им се подаваше само въздух.

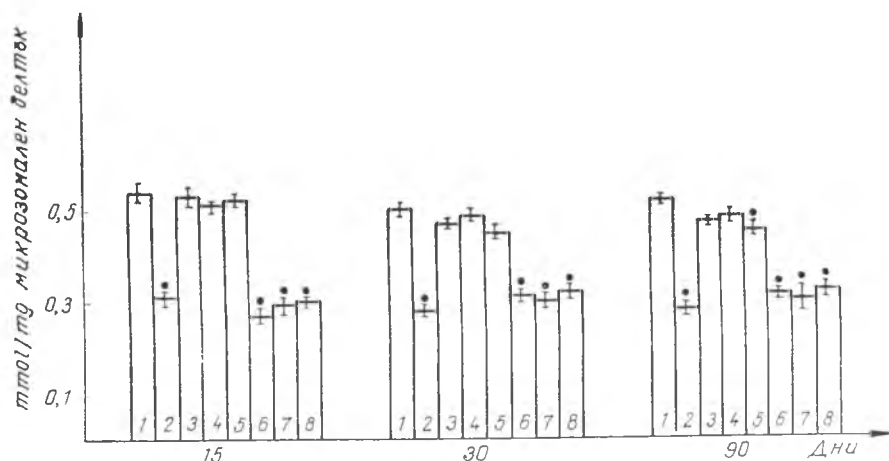
Контролната стандартна диета беше съставена въз основа на литературни данни (3) като най-близка до нормите за физиологичните потребности на бели плъхове. С профилактична цел в експерименталната диета количеството на цинка беше увеличено пет пъти, а на медта — десет пъти в сравнение със стандартната. Целта ни беше да се компенсира дефицитът на тези микроелементи при хронична серовъглеродна интоксикация, като същевременно се съблюдава и балансираното им съотношение в диетата. Микроелементите се подаваха под форма на карбонатни соли, съответно  $ZnCO_3$  и  $CuCO_3$ .

Изолирането на микрозомалната фракция от черния дроб се извършваше по метода на T. Gram (11). Общият белтък в микрозомалната фракция се измерваше по метода на H. Lowry (14). Концентрацията на цитохром P-450 се определяше по метода на T. Omura и K. Sato (16), а концентрацията на цитохром  $b_5$  — по метода на D. Garfinkel (10).

Получените данни бяха обработени статистически по Т-критерия на Student Fischer и чрез двуфакторен дисперсионен анализ (неравномерен комплекс).

### Резултати и обсъждане

На фиг. 1 са представени резултатите от измерване на концентрацията на основния компонент на ЧМС — цитохром Р-450. При групата, затравяна със сер

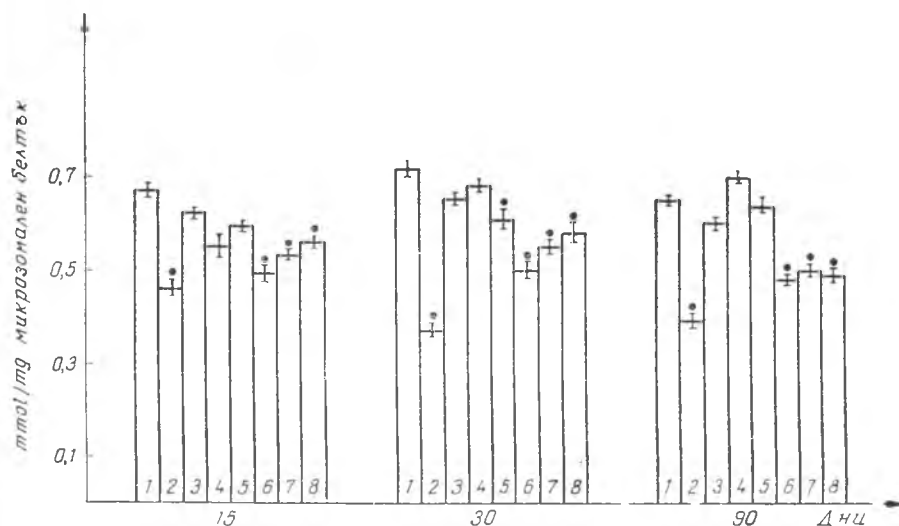


Фиг. 1. Съдържание на цитохром Р-450 в микросомална фракция от черен дроб на плъхове, експериментално затравяне със серовъглерод и получаващи цинк и мед. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 — групи животни; \* — статистически достоверна разлика спрямо контролната група

въглерод, се отчита снижение на този показател и през трите срока на изследване в сравнение с контролната група. Не се наблюдава промяна в концентрацията на цитохрома при подаване на повишени количества от микроелементите цинк и мед както поотделно, така и в комбинация. Единствено при прием на повишена доза мед и цинк едновременно на 30. ден се установява снижение на нивото на цитохром Р-450, но през следващия срок на изследване — 90. ден, количеството на цитохрома не се различава от това на контролната група. Не се отчита нормализиране на нивото на цитохрома при въздействие на серовъглерод концентрация на цитохром Р-450 чрез въвеждане на повишени количества цинк и мед както поотделно, така и в комбинация.

Резултатите, получени от изследване на нивото на цитохром  $b_5$ , са представени на фиг. 2. Наблюдава се понижение в количеството на цитохром  $b_5$  при затравяне със серовъглерод животни спрямо контролната група и през трите срока на изследване. При прием на повишени дози цинк, мед и комбинацията от двата микроелемента не се отчита промяна в нивото на цитохрома с изключение снижаването на концентрацията през 90. ден при групата, която получава едновременно цинк и мед. Не се установява разлика в нивата на цитохром  $b_5$  между животните експонирани със  $CS_2$ , и тези, на които заедно с токсичния агент се подава повишена доза микроелементи (цинк, мед и комбинацията им), т. е. количеството на цитохрома остава статистически достоверно намалено в сравнение с това при контролната група.

За по-задълбочено анализиране на въздействието на повишените дози цинк и мед върху ЧСМ при серовъглеродна интоксикация използвахме двуфакторен дисперсионен анализ (табл. 1).



Фиг. 2. Съдържание на цитохром  $b_5$  в микрозомална фракция от черен дроб на плъхове, инхалаторно затравяне със серовъглерод и получаващи цинк и мед (легенда — вж. фиг. 1)

Оказва се, че при въздействие на серовъглерод микроелементите цинк и мед — поотделно и в комбинация, не влияят върху концентрацията на цитохромите P-450 и  $b_5$  в микрозомална фракция от черен дроб.

Таблица 1

Проучване на влиянието на факторите повишено количество цинк и мед върху активността на ЧМС при инхалаторно затравяне със  $CS_2$  (двуфакторен дисперсионен анализ, неравномерен комплекс)

Изследвани показатели при затравяне със $CS_2$	Фактори					
	повишено количество Zn		повишено количество Cu		комбинирано въздействие на двата фактора	
	F	p	F	p	F	p
Цитохром P-450	1.70	0.1	2.47	0.1	2.09	0.1
Цитохром $b_5$	0.08	0.1	0.05	0.1	0.13	0.1

Забележка. F — величина на изследвания фактор, p — ниво на значимост.

Нашите резултати за инхибиране на активността на ЧМС, оценена по концентрацията на цитохромите P-450 и  $b_5$ , при експозиция със серовъглерод съвпадат с данните, получени и от други автори (1, 5, 9, 12). До известна степен това е защитна реакция на организма, тъй като  $CS_2$  се метаболизира по пътя на т. нар. летална синтеза, т. е. новополучените съединения са по-токсични от първоизточника. Докато зано е, че активността на ЧМС е потисната за кратък период от време (до 6 h) и се дължи на отделящата се при биотрансформацията на серовъглерода в организма елементарна сяра, която притежава висок афинитет към желязото от хема на цитохром P-450 и превръща последния в неактивната му форма цитохром P-420 (4).

В литературата има противоречиви данни за самостоятелното въздействие на повишени дози цинк върху концентрацията на цитохром P-450 и  $b_5$  в микрозомална фракция от черен дроб. Някои автори (7) доказват, че Zn не променя количеството на цитохром P-450, докато E. Jeffery (13) и D. Eaton (1980) наблюдават намаление на концентрацията на този компонент на ЧМС при прием на високи дози цинк.

Според изследванията, проведени от A. Moffitt и S. Murphy (15), необходимо условие за правилното функциониране на ЧМС е оптималното ниво на мед в организма и както излишъкът, така и недостигът на този микроелемент действат инхибиторно върху ензимната активност на системата.

Нашите резултати за снижаване на нивото на цитохром P-450 на 30. ден и на цитохром  $b_5$  на 90. ден от началото на експеримента при едновременно въвеждане на високи дози цинк и мед могат да се обяснят със свързването на посочените микроелементи с микрозомите на хепатоцитите, като по този начин се потиска синтезът на цитохромния белтък (13). Такъв ефект получаваме само при комбинираното им прилагане, защото вероятно цинкът и медта — едновременно въведени в организма, взаимно потенцират действието си върху изследваните цитохроми.

В проведенния експеримент не наблюдавахме въздействия на високите дози цинк и мед върху понижената концентрация на цитохромите P-450 и  $b_5$  при затравяне със серовъглерод. Причина за това може да бъде както силната токсичност на  $CS_2$ , която в случая не се повлиява от микроелементите цинк и мед, така и намесата на много други фактори, необходими за правилното функциониране на ЧМС (желязо, вит.  $B_6$ , никотинова киселина), чийто метаболизъм също е нарушен при интоксикация със серовъглерод.

## Изводи

1. Проведеният експеримент потвърди инхибиране на активността на ЧМС, включващо понижаване на концентрацията на цитохромите P-450 и  $b_5$  при въздействие на серовъглерод при бели плъхове, установено и от други автори.

2. Въвеждането на повишени дози от микроелементите цинк и мед (поотделно и в комбинация) при интоксикация със серовъглерод не променя концентрациите на цитохромите P-450 и  $b_5$  в микрозомална фракция от черен дроб.

3. Приемът на повишени дози цинк и мед самостоятелно не води до промяна в количеството на цитохромите P-450 и  $b_5$  в микрозомална фракция от черен дроб, докато въведени комбинирано, тези микроелементи отчетливо понижават нивото на посочените компоненти на ЧМС.

Книгопис. 1. Павлова, С. Токсикохимични и клиничкохимични критерии за оценка на хроничната токсичност на серовъглерод. Канд. дис., С., 1982. — 2. Абрамова, J. I. In: Toxicology of Carbon Disulfide. H. Bieger, J. Teisinger edd. Amsterdam, Exc. Med. Found. 1967, 32—34. — 3. AIN. J. Nutr., 107, 1977, 1340—1348. — 4. Beauchamp, R. O. et al. CRC Critical R. in Toxicology, 11, 1983, 3, 169—278. — 5. Bond, E. J., F. De Ma

ttails. *Biochem. Pharmacol.*, 18, 1969, 10, 2531—2549. — 6. Brieger, H. In: *Toxicology of Carbon Disulfide*. H. Brieger, J. Teisinger edd. Amsterdam, Exc. Med. Found., 1967, 27—31. — 7. Chvapil, M. et al. *Biochem. Pharmacol.*, 25, 1976, 1787—1791. — 8. Frantik, E. Abstr. II Int. Symp. on Toxicology of CS<sub>2</sub>, Yugoslavia, 1971. — 9. Freundt, K. Goet al. *Arzein. Forsch.*, 26, 1976, 5, 793—799. — 10. Garfinkel, D. *Arch. Biochem. Biophys.*, 77, 1958, 4, 492—509. — 11. Gram, T. E. et al. *Biochem. Pharmacol.*, 17, 1968, 9, 1769—1778. — 12. Hunter, A. L., R. A. Neal. *Biochem. Pharmacol.*, 24, 1975, 2199—2205. — 13. Jeffery, E. H. *Mol. Pharmacol.*, 23, 1982, 467—473. — 14. Lowry, H. O. et al. *J. Biol. Chem.*, 193, 1951, 265—275. — 15. Moffitt, A. E., S. D. Murphy. *Biochem. Pharmacol.*, 22, 1973, 12, 1463—1476. — 16. Omura, T., K. Sato. *J. Biol. Chem.*, 239, 1964, 7, 2379—2385. — 17. WHO. Environmental Health Criteria 10. Carbon Disulfide, Geneva, 1979, 1—100.

К. Пентиева — *Воздействие повышенных доз цинка и меди на активность монооксигеназной печени при хронической экспериментальной сероуглеродной интоксикации*

**Резюме.** При хронической интоксикации сероуглеродом (CS<sub>2</sub>) выявлены как подавление активности монооксигеназной системы печени (МСП), выраженное в количестве цитохромов P-450 и B<sub>5</sub>, так и дефицит микроэлементов цинк и медь из-за гелатирующего эффекта метаболитов CS<sub>2</sub>. В экспериментах на опытных животных (170 белых крыс-самцов линии Вистар) проведена попытка путем предъявления повышенных количеств цинка и меди оказать влияние на активность МСП при хронической загрузке CS<sub>2</sub>. Полученные результаты показывают, что ни самостоятельное применение повышенных доз цинка и меди, ни комбинированное их введение в организм подопытных животных могут привести к изменению сниженной концентрации цитохромов P-450 и B<sub>5</sub> в микросомальной фракции печени у групп, затравленных сероуглеродом, по сравнению с контролем.

K. Pentieva — *Effect of Increased Doses of Zinc and Copper on the Activity of Liver Monooxygenase System in Chronic Experimental Carbon Sulphide Intoxication*

**Summary.** Both inhibition of the activity of liver monooxygenase system (LMS), manifested by the quantity of cytochromes P-450 and B<sub>5</sub>, and deficiency of microelements zinc and copper due to the chelating effect of CS<sub>2</sub> metabolites have been proved in chronic intoxication with carbon sulphide (CS<sub>2</sub>). Experimentally on experimental animals — 170 male albino, Wistar rats, an experiment has been performed aiming at an effect on the activity of LMS during chronic CS<sub>2</sub> intoxication via increased amounts of zinc and copper given. The results obtained reveal that neither the single administration of increased doses of zinc and copper nor their combined administration to experimental animals could change the reduced concentration of cytochromes P-450 and B<sub>5</sub> in the microsomal fraction from the liver in the groups intoxicated by carbon sulphide as compared with the control.

Хигиена и здравеопазване — XXXIII, 1990, № 4  
Higiena i zdaveopazvane — XXXIII, 1990, No. 4

Постъпила — октомври 1989  
Received — October 1989

## СПРАВНИТЕЛНИ ПРОУЧВАНИЯ НА ХРАНИТЕЛНИ СРЕДИ ЗА ДОКАЗВАНЕ НА БАКТЕРИИ ОТ РОД SHIGELLA В ХРАНИТЕЛНИ ПРОДУКТИ

Л. Славкова

МА — София, Научен институт по гастроентерология и хранене,  
директор проф. Хр. Браилски

*Направени са сравнителни проучвания на 10 течни и твърди хранителни среди за доказване на два серотипа шигели от хранителни продукти в съответствие с основните етапи за изследване на патогенни микроорганизми при два температурни режима на култивиране.*